

INTERRELACION HIPOFISO SUPRARRENAL DEMOSTRADA POR PARABIOSIS

P O R

B. A. HOUSSAY y R. M. PINTO (1)



Las relaciones funcionales entre el lóbulo anterior de la hipófisis y la corteza suprarrenal han sido estudiadas en numerosos trabajos, cuyo resumen puede verse en las publicaciones de conjunto de Houssay (1933), Swann (1940) y Teppermann, Engel y Long (1943).

La anterohipófisis tiene un papel estimulante sobre la corteza suprarrenal para desarrollarla y mantenerla anatómica y funcionalmente. Por eso la extirpación de la hipófisis (o el lóbulo anterior) produce fenómenos de atrofia en la corteza suprarrenal, más o menos intensos según la especie animal, y que siempre son más marcados en las capas internas. Sin el lóbulo anterior de la hipófisis no se produce ya más la hipertrofia compensadora que sigue a una suprarrenalectomía amplia, ni tampoco prenden los homotransplantes de suprarrenal.

Los extractos de lóbulo anterior hipertrofian a la corteza suprarrenal de los animales normales o hipofisoprivos. La sustancia adrenotrófica hipofisaria produce dicha acción en los animales normales, hipofisoprivos o tiroprivos y provoca en todos ellos una hipersecreción córtico-suprarrenal, la cual está demostrada por la atrofia del timo que se observa en los animales con adrenales, pero no en los suprarrenoprivos.

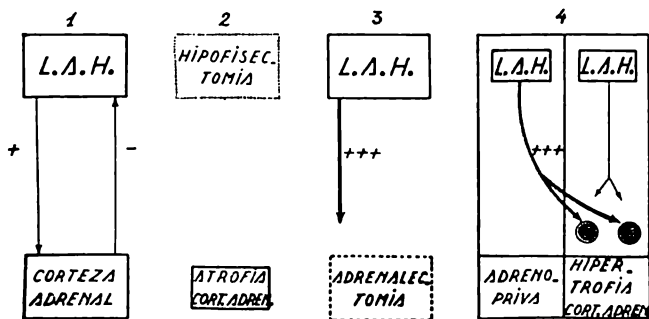
Actualmente conocemos hechos que demuestran que, a su vez, la córticosuprarrenal modera a la secreción adrenotrófica de la anterohipófisis (fig. 1). Así la suprarrenalectomía provoca modi-

(Presentado a la Sociedad Argentina de Biología, el 13 de Abril de 1944.

(1) Este trabajo fué realizado en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de Buenos Aires durante la dirección del Prof. B. A. Houssay.

ficaciones histológicas de la hipófisis. Altas dosis de extractos suprarrenales o de desoxicorticosterona producen una atrofia de la corteza suprarrenal e impiden su hipertrofia compensadora; estas acciones probablemente son debidas a una disminución de la secreción adrenotrófica de la anterohipófisis, aunque ésta aún no ha sido medida.

La suprarrenalectomía parece producir un aumento de la secreción adrenotrófica de la anterohipófisis, lo que es comparable al aumento de gonadotrofinas en la hipófisis de los animales cas-



Interrelación entre la Anterohipófisis y la corteza adrenal
(las cruces indican cantidades de adrenotrofina segregada)

FIGURA 1

1, rata blanca normal; 2, rata hipofisopriva; 3, rata adrenopriva; 4, parabiosis de rata adrenopriva con normal

trados. Es probable que a ella se deba que el homotransplante de corteza suprarrenal prende bien en las ratas suprarrenoprivas, pero esto deja de suceder cuando se les hipertrofian sus adrenales accesorias.

Se observa un agrandamiento de la suprarrenal de las ratitas recién nacidas de madres privadas de las suprarrenales durante la preñez, sea esto debido al paso de adrenotrofinas o al de otros agentes químicos. Por fin, Li y P'An (1940) han observado una hipertrofia suprarrenal en ratas enteras unidas en parabiosis con ratas suprarrenoprivas. Este trabajo no lo hemos podido leer en su texto original, pero los experimentos que hemos realizado y que motivan esta publicación, llegan al mismo resultado.

Otros agentes modifican a las suprarrenales en forma indirecta, porque en su acción primaria es sobre la secreción de adre-

notrofina por la anterohipófisis. Así la administración de tiroides hipertrofia a las adrenales, pero sólo si existe la hipófisis; la tirotrófina hipofisaria produce igual efecto, pero no cuando falta la tiroides. Los estrógenos hipertrofian a la suprarrenal, pero no en ausencia de la hipófisis; las gonadotrofinas producen secreción de

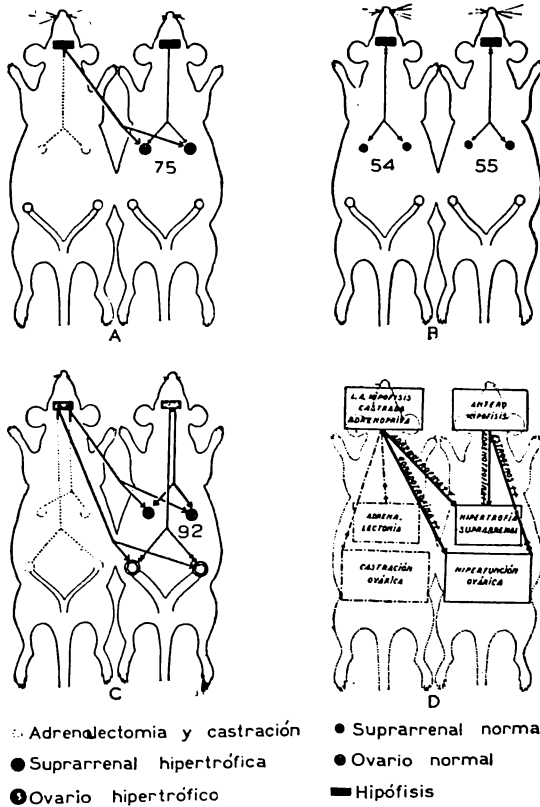


FIGURA 2

Parabiosis de ratas hembras. A, suprarenopriva con normal. B, normal con normal. C, suprarenopriva castrada con normal. D, esquema del par anterior. Los números indican el peso de las suprarrenales

estrógenos por el ovario y éstos hipertrofian a la corteza suprarrenal, pero las gonadotrofinas sólo son activas si existen a la vez el ovario y la hipófisis (Pinto, 1941). Por el contrario, los andrógenos moderan o atrofian ligeramente a la córticosuprarrenal; las gonadotrofinas producen igual efecto en los machos, pero sólo

cuando existen a la vez el testículo y la hipófisis (Pinto, 1943). Fuera de estas acciones principales que ejercen los estrógenos por intermedio de la anterohipófisis, se pueden demostrar acciones estimulantes directas muy ligeras de los estrógenos sobre la suprarrenal de las ratas (Pinto, 1941); también se han observado acciones periféricas, pero más intensas, de la tiroidea o insulina sobre la corteza suprarrenal en la paloma hipofisopriva.

Plan y Técnica

Se realizaron los experimentos en ratas blancas del criadero del Instituto. La gran mayoría fueron hechas en hembras y son los únicos que aquí mencionamos; por otra parte los estudios realizados en machos, aunque son menos completos, los confirman ampliamente. Se emplearon hembras de pesos entre 140 y 180 gramos, la mayor parte cercanos a los 160 g. Fueron alimentadas con pan, leche, trigo, maíz y alfalfa. Las parabiosis fueron muy amplias, uniendo las dos ratas desde el hombro hasta la cadera, y con celioanastomosis. Al cabo de un tiempo, en general 15 días, se sacrificaron con gas de alumbrado y se pesaron diversos órganos con balanza de torsión, al medio miligramo; ellos fueron: suprarrenales, glándulas sexuales, tiroidea, hipófisis, riñón e hígado. Se practicó el examen histológico de estos órganos.

Resultados experimentales

Supervivencia. — Las ratas de nuestro Instituto sobreviven en su mayor parte a la extirpación bilateral de las suprarrenales. Presentan síntomas numerosos de insuficiencia, especialmente intensos entre los 5 y 15 días que siguen a la operación. Más tarde se van atenuando y poco a poco se desarrollan las suprarrenales accesorias que son constante en nuestra cepa de ratas (Lascano González, 1934).

Hipófisis de las suprarrenoprivas. — En las anterohipófisis coloreadas con Azan se hicieron recuentos de los tipos celulares, por el Dr. Porto, observándose después de la suprarrenalectomía una disminución pasajera de las células acidófilas (tabla 1).

T A B L A 1

Por ciento de los tipos celulares de la anterohipófisis de ratas blancas suprarrenoprivas

	<i>Testigos sin operar</i>	<i>al cabo de días de la adrenalectomía</i>			
		5	10	12	15
Acidófilas	35.0	16.3	23	74.6	36.4
Basófilas	2.8	4.2	2.4	1.9	5.6
Cromóforas	62.2	79.5	25.4	72.7	60.0

Suprarrenal. — Pueden verse los pesos individuales de algunos lotes en la figura 3 y los términos medios de todos los lotes en la tabla 2 y los mismos referidos a 100 g. de peso corporal en el cuadro 3.

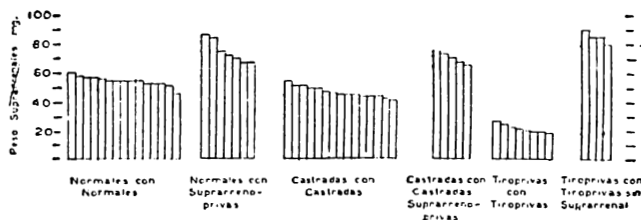


FIGURA 3

Peso de las suprarrenales de ratas blancas hembras (160 a 170 g.) en parabiosis con suprarrenoprivas. Al lado izquierdo de cada lote figuran las parabiosis testigos

La simple parabiosis de ratas normales con normales no modifica casi el peso suprarrenal, pues sólo hay un aumento muy pequeño y semejante en ambos animales del mismo par (t. m. 54 mg. en las dos parabiosadas y 48 mg. en las no parabiosadas) (fig. 2-B). La castración disminuye el peso de las suprarrenales en las ratas hembras, como ya demostró Pinto (1941), pero el peso es igual en las dos ratas unidas en parabiosis. Si se une una rata entera con una castrada, ésta produce exceso de gonadotrofina, que estimula el ovario de la entera y este exceso de estrógenos hipertrofia a su

propia suprarrenal, como ya demostró Pinto (1941). Todos estos hechos se ven en la tabla 2.

T A B L A 2

Parabiosis de ratas blancas, pesos en mg. (entre paréntesis la desviación cuadrática)

<i>Peso rata g.</i>	<i>Nº de pares</i>	<i>De rata</i>	<i>Supra- rrenales</i>	<i>Timo</i>	<i>Ova- rios</i>	<i>Unida con</i>	<i>Supra- rrenales</i>	<i>Timo</i>	<i>Ova- rios</i>
166 (9.2)	8	Normal	54 (2.4)	303 (52)	51 (16)	Normal	55 (1.5)	279 (52)	52 (6.3)
182 (25)	8	Castrada	48 (3.9)	394 (20)	0 —	Castrada	47 (3.3)	459 (89)	0 —
162 (7)	10	Normal	71 (2.2)	108 (45)	102 (25)	Castrada	52 (7.6)	448 (78)	0 —
158 (13)	7	Normal	75 (7.7)	80 (27)	48 (10)	Suprarr.	0 —	351 (92)	48 (15)
157 (18)	5	Castrada	71 (41)	170 (30)	0 —	Suprarr. y castr.	0 —	448 (70)	0 —
165 (5)	3	Normal	92 (12)	90 (52)	101 (9)	Suprarr. y castr.	0 —	360 (40)	0 —
163 (3)	4	Tiropri- va y tirop.	85 (4)	37 (13)	32 (3.3)	Suprarr.	0 —	92 (10)	29 (7.8)
163 (5.4)	3	Normal	53 (0.57)	143 (30)	60 (3.7)	Suprarr. y regen. 3 meses	24 (3.4)	98 (27)	53 (6.8)
160 (0)	2	Normal	56 (4)	84 (12)	46 (1)	Suprarr. y regen. 6 meses	41	64	53 (4.9)
177 (3.6)	2	Normal	82 (3.7)	73 (6.5)	83 (5)	Suprarr. doxa	0	252	61
172	4	Normal	58 (3.3)	112 (67)	38 (3.3)	Suprarr. doxa 10 mg. Suprarr. hipofisop.	0 — 0	85 (98) 120	26 (4.1) 18

(doxa es desoxicorticosterona; suprarr. es suprarrenopriva).

La parabiosis de una rata normal con una suprarrenopriva produce una marcada hipertrofia de sus suprarrenales (tabla 2 y fig. 2-A3. Calculando por 100 g. de peso corporal hay 47 mg. de suprarrenal, mientras que en la entera unida a una entera hay 33 mg. de suprarrenal para 100 g. de peso corporal.

La misma hipertrofia se ve en las suprarrenales de ratas castradas unidas a castradas suprarrenoprivas (tablas 2 y 3), lo cual

TABLA 3

*Miligramos de suprarrenal por 100 g. de peso corporal
Parabiosis de ratas blancas hembras*

<i>Normal con normal</i>	<i>Normal con suprarreno- priva</i>	<i>Castrada con castrada</i>	<i>Castrada con suprarreno- priva</i>	<i>Normal con castrada</i>	<i>Normal con castrada suprarreno- priva</i>
33	47	25	45	43	54
Aumento absoluto	14	—	20	—	11
Aumento	42 %	—	80 %	—	25 %

demuestra que el fenómeno no depende de las hormonas sexuales de las gonadas, pues por 100 g. de peso hay 26 mg. de suprarrenal en las castradas unidas entre sí, mientras que hay 45 mg. en las castradas unidas con castradas suprarrenoprivas.

Tampoco se debe el fenómeno a la tiroides, ya que hay hipertrofia de las suprarrenales en las tiroprivas unidas en parabiosis a tiroprivas suprarrenoprivas (tabla 2). La acción fué muy intensa y resultó especialmente demostrativa porque la simple tiroidectomía disminuye el peso de las suprarrenales de nuestras ratas blancas.

La hipertrofia suprarrenal es máxima cuando la rata entera se une en parabiosis con una suprarrenopriva castrada (tablas 2 y 3, y fig. 2-C). La anterohipófisis de esta rata segrega exceso de adrenotrofina y de gonadotrofina; esa gran cantidad de adrenotrofina pasa a la rata entera e hipertrofia a su suprarrenal. Al mismo tiempo pasa también el exceso de gonadotrofina, de la castrada a la entera, y produce una hipertrofia e hiperfunción del ovario y por lo tanto una excesiva secreción de estrógenos; este exceso de estrógenos estimula un aumento de secreción adrenotrófica de la anterohipófisis de la entera que excita también a la suprarrenal. Por 100 g. de peso corporal hubo 43 mg. de suprarrenal en la rata entera unida a una castrada y 54 mg. de suprarrenal en la rata entera unida a una castrada suprarrenopriva.

La acción estimulante de la suprarrenalectomía desaparece cuando se regenera de nuevo la suprarrenal por desarrollarse las adrenales accesorias; al final, el peso de las suprarrenales accesorias llega a igualar al de la glándula normal primitiva. También

se pudo suprimir la acción de la ablación suprarrenal inyectando desoxicorticosterona a la rata suprarrenalectomizada; el efecto fué neto con 10 mg. por día, pero no se produjo con 5 mg. por día (cuadro 2).

La acción de la suprarrenalectomía no se observó en ausencia de la hipófisis. El número de experimentos con éxito fué exiguo porque la doble ablación de la suprarrenal y de la hipófisis seguida por una parabiosis produce una elevada mortalidad. En estas ratas hipofisoprivas adrenoprivas parabiosadas se observan los vasos dilatados y llenos de sangre, y hay edemas de las patas más o menos generalizados; en cambio, la rata entera unida en parabiosis presenta una marcada palidez de los ojos, la piel y las mucosas, debida a la anemia provocada porque ha transfundido su sangre a su compañera hipotensa. Este fenómeno de plétora y edema, aunque en general menos intenso, se observa en la mayor parte de las ratas suprarrenoprivas unidas a una rata normal o castrada. Sólo un par de parabiosadas llegó a vivir 15 días, y no se halló hipertrofia suprarrenal en la rata normal unida a la hipofisopriva suprarrenopriva. De los otros muchos pares preparados hubo varios que vivieron algunos días, aunque sin llegar a los 15 y nunca presentaron hipertrofia suprarrenal alguna.

Histología suprarrenal. — El aumento de tamaño y peso de las suprarrenales se debe a una hipertrofia e hiperplasia de toda la corteza. La hiperplasia se aprecia en la zona glomerular que está formada por unas cinco hileras de células claras finamente granulosas y con ligero aumento de gotas pequeñas de lípidos. En la zona fascicular las células son grandes y finamente granulosas, en general con abundancia de granulaciones lipídicas finas y medianas. La zona reticular presenta en general células muy grandes y en varios casos ha perdido el aspecto reticular asemejándose a la fasciculada. En la suprarrenal de las castradas se observa, en la parte interna de la fascicular, la existencia de células con pycnosis o atrofia, como es bien conocido y hemos observado antes (Pinto, 1941).

Timo. — Los hechos observados en lo que respecta al timo coinciden con lo que se comprobado en extensos estudios realizados en el Instituto. La ausencia de las suprarrenales produjo un aumento del peso del timo. En cambio, la hipertrofia suprarrenal se

acompañó siempre de una atrofia del timo, como se ve bien en las ratas unidas en parabiosis a ratas suprarrenoprivas. La inyección de desoxicorticosterona a las ratas suprarrenoprivas no alcanzó a reparar la acción de la deficiencia suprarrenal. En cuanto a los experimentos en animales con regeneración suprarrenal hay que tener en cuenta que los 3 a 6 meses transcurridos desde la operación son suficientes para llevar al timo a una involución avanzada debida a la edad.

La tiroidectomía produce siempre una marcada atrofia del timo, que es contrarrestada ligeramente si se extirpa a la vez la suprarrenal, lo que era de esperar, ya que la tiroidectomía involuciona al timo y la suprarrenalectomía lo hipertrofia. La hipertrofia suprarrenal aumentó aún más la involución del timo de la rata tiropriva, unida en parabiosis a una tiropriva sin suprarrenal (cuadro 2).

La castración hipertrofia al timo. La hipertrofia del timo es mayor aún si a una misma rata se la castra y se le extrae su suprarrenal. También la castración disminuyó algo la atrofia del timo provocada por la hipertrofia suprarrenal, como se ve en la rata castrada unida en parabiosis a una rata castrada suprarrenopriva.

El examen histológico mostró que las hipertrofias o atrofas son de tejido tímico mismo y no se deben a grasa, edema o tejido conjuntivo interlobulillar. En las hipertrofias los lóbulos son más grandes, con diferenciación más acentuada de la corteza y la médula e imagen de reactivación completa.

Ovario. — No modifican al peso del ovario, la parabiosis de una rata normal con una normal ni la de una normal con una suprarrenopriva. La suprarrenalectomía disminuye a veces el peso del ovario, así en 8 ratas de 126 días de edad, el peso medio fué 29 mg. a los 27 días de la suprarrenalectomía, siendo de 44 en las testigos; en 6 suprarrenoprivas de 101 días de edad el peso medio fué de 63 mg. en las testigos (brote puberal) y 40 mg. en las suprarrenoprivas, a los 11 días de operadas (a los 90 días de edad y sacrificadas a los 101). Sin embargo, los ciclos vaginales no se alteran por la extirpación suprarrenal, en las ratas de este Instituto.

Uniando en parabiosis a las castradas (con o sin suprarrenal) con ratas enteras, se produjo una hipertrofia marcada del ovario de estas últimas (cuadro 2), hecho clásicamente conocido.

Otros órganos. — La hipófisis, tiroides, hígado y riñón no presentaron modificaciones de peso significativas y no las hubo en la histología de la tiroides.

Entre la anterohipófisis y la córticosuprarrenal hay una interrelación, o sea una correlación recíproca. La anterohipófisis produce una adrenotrofina que estimula a la suprarrenal y mantiene su desarrollo anatómico y su función (fig. 1, 1); por eso la hipofisectomía provoca la atrofia córtico-adrenal (fig. 1, 2). Pero a su vez, la secreción suprarrenal modera a la secreción de adrenotrofina anterohipofisaria; por eso la extirpación de la suprarrenal suprime ese freno y provoca un aumento de la secreción de adreno-adrenotrofina de la anterohipófisis (figs. 1, 3 y 4).

Este aumento de adrenotrofina se demuestra bien cuando se une, en parabiosis, a una rata suprarrenopriva con otra que tenga suprarrenales, porque estas glándulas se hipertrofian. Este fenómeno no depende de las glándulas sexuales, porque se observa uniendo una suprarrenopriva castrada a una castrada. Tampoco tiene que ver con la tiroides, ya que se produce uniendo una suprarrenopriva tiropriva a una tiropriva.

En nuestros experimentos está excluída la influencia del frío, de la inanición y de las infecciones. Además, no hubo modificación suprarrenal apreciable en los pares de testigos (enteras con enteras) puestos en iguales condiciones (cuadro 2).

El aumento de adrenotrofina en la anterohipófisis de las suprarrenoprivas recuerda al aumento de gonadotrofina de la anterohipófisis de las castradas. Si se une a una rata castrada suprarrenopriva con una entera, ésta muestra un enorme aumento del peso suprarrenal (cuadro 2, fig. 2, C y D), porque se unen la acción de la adrenotrofina de la suprarrenopriva por una parte, y por otra el aumento de gonadotrofina de la castrada que excita el ovario de la entera, el cual segrega a su vez un exceso de estrógeno que estimula a su propia anterohipófisis (fig. 2, C y D). La suprarrenal de la entera recibe así un exceso de adrenotrofina de las anterohipófisis de las dos ratas.

También se observa aumento de adrenotrofina en el macho suprarrenoprivo, como se comprueba uniéndolo en parabiosis a un macho entero. Estos experimentos se expondrían con más detalle más adelante.

Conclusiones

Existe una correlación funcional entre la anterohipósis y la córtico-adrenal. La anterohipófisis segrega adrenotrofina que estimula y mantiene a la corteza suprarrenal; en cambio, la secreción de la córticosuprarrenal modera a la secreción de adrenotrofina anterohipofisaria.

La extirpación suprarrenal aumenta a la secreción de adrenotrofina de la anterohipófisis. Por eso, se hipertrofian las suprarrenales de una rata si se la une en parabiosis con una rata suprarrenopriva. En esta acción no tienen parte las glándulas sexuales o la tiroides. La hipertrofia suprarrenal se acompaña de hipersecreción de hormonas que atrofian al timo.

Uniendo a una suprarrenopriva castrada con una rata normal, ésta presenta mayor hipertrofia suprarrenal porque recibe exceso de adenotrofina de las anterohipófisis de las 2 ratas.

La regeneración suprarrenal o una dosis elevada de desovicorticoesterona moderan la hipersecreción de adrenotrofina hipofisaria provocada por la suprarrenalectomía.

Agradecemos a la Casa Ciba su amable obsequio de la desoxicorticoesterona empleada.

Bibliografía

Houssay B. A.: La Prensa Méd. Argent., 1933, 20, 1563. — *Ingle D. J., Fisher G. T.*: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 1938, 39, 149. — *Lascano-González J. M.*: Tesis Doct. Medic., Bs. Aires, 1934; Rev. Soc. Argent. Biol., 1934, 10, 28; C. R. Soc. Biol., Paris, 1934, 116, 451. — *Li R. C. P'An S. Y.*: Chin. J. Physiol., 1940, 15, 327; in Biol. Abstr., 1941, 15, 388. — *Pinto R. M.*: Tesis Fac. Med. Bs. Aires, 1941. — *Pinto R. M.*: Rev. Soc. Argent. Biol., 1943, 91, 151. — *Swann H. G.*: Physiol. Rev., 1940, 20, 493. — *Tepperman J., Engel F. L., Long C. N. H.*: Endocrinology, 1943, 32, 373.